

Sammanfattning av riskhanteringsplanen för Ofev (nintedanib)

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Ofev som beskriver åtgärder som ska vidtas för att säkerställa att Ofev används på ett så säkert sätt som möjligt. För ytterligare information om sammanfattningar av riskhanteringsplaner, se [här](#).

Sammanfattningen av riskhanteringsplanen ska läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Ofev, vilka finns på [EPAR-sidan för Ofev](#).

Information om sjukdomsförekomst

Ofev är ett läkemedel som godkänts för behandling av vuxna med idiopatisk lungfibros. Idiopatisk lungfibros är en långtidssjukdom i lungorna som kännetecknas av framskridande bildning av kollagen och fibrös vävnad i lungorna. Detta leder till att lungorna inte kan fungera normalt, vilket minskar överföringen av syre från luften till blodet. Patienter med idiopatisk lungfibros har ihållande hosta och andnöd som förvärras med tiden.

I europeiska länder hade 1–24 personer av 100 000 idiopatisk lungfibros under åren 1984–1998. Risken för idiopatisk lungfibros ökar med åldern och män har större risk att utveckla sjukdomen än kvinnor. Personer som röker eller har refluxsjukdom (ett tillstånd där magsyra kommer upp i matstrupen) kan ha större risk att utveckla idiopatisk lungfibros. Personer som ofta utsatts för damm (t.ex. från metall, trä, sten, jordmån eller djur) kan också ha ökad risk för idiopatisk lungfibros.

Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Den aktiva substansen i Ofev, nintedanib, blockerar aktiviteten av vissa enzymer som kallas tyrosinkinaser som deltar i processen som bildar fibrös vävnad i lungorna hos patienter med idiopatisk lungfibros.

Ofev har jämförts med placebo (overksam behandling) i två huvudstudier med totalt 1 066 patienter med idiopatisk lungfibros. I båda studierna var det primära effektmåttet försämring av patientens lungfunktion under 1 år av behandling, mätt som forcerad vitalkapacitet (FVC). FVC är den största mängden luft patienten kan andas ut med kraft efter en djup inandning och minskar i takt med att tillståndet försämras.

I båda studierna hade patienter som tog Ofev en mindre försämring av FVC än patienter som tog placebo, vilket betyder att Ofev bromsade försämringen av sjukdomen. Genomsnittlig FVC hos patienter före behandlingen var 2 600–2 700 milliliter (ml). I den första studien var den genomsnittliga minskningen av FVC under 1 år 115 ml hos patienter som tog Ofev jämfört med en minskning på 240 ml hos patienter som tog placebo. I den andra studien var den genomsnittliga minskningen 114 ml för Ofev jämfört med 207 för placebo. En ytterligare analys av resultaten av de två huvudstudierna, som beaktade att vissa patienter avbröt behandlingen, bekräftade fördelarna för Ofev jämfört med placebo, men skillnaden i FVC mellan de två behandlingarna var inte så klar.

Okända faktorer för nyttan av behandlingen

För tillfället finns det knappt med erfarenhet av användning av Ofev hos gravida eller ammande kvinnor, patienter med nedsatt leverfunktion och svårt nedsatt njurfunktion, patienter med läkande sår, svarta patienter och patienter som får högsta dosen av läkemedel mot blodproppar. Det finns dock inga bevis som skulle tyda på att Ofev inte är säkert och effektivt hos dessa patienter. Dessutom finns det knappt med erfarenhet av användning av Ofev i kombination med pirfenidon (ett annat läkemedel mot idiopatisk lungfibros som marknadsförs under namnet Esbriet inom EU). Ofevs inverkan på säkerheten och effekten av hormonella preventivmedel är inte känd.

Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Diarré	I de två huvudstudierna fick fler patienter som behandlades med Ofev diarré än patienter som fick placebo (62 % vs 18 %). De flesta patienterna som fick diarré hade lindrig eller medelsvår diarré.	Behandling ska inledas vid första tecken på diarré. Patienter ska enligt behov få diarrémediciner och vätskeersättningsmedel (via munnen och/eller i en ven, vid behov) för att förebygga eller behandla vätskebrist. Hos patienter med svår diarré kan behandlingen med Ofev behöva avbrytas och/eller dosen minskas. Rekommenderade dosminskningar för Ofev finns i produktresumén.
Blodprovresultat som tyder på eventuell nedsatt leverfunktion (förhöjda leverzymer och förhöjt bilirubin)	I de två huvudstudierna uppvisade fler patienter som behandlades med Ofev blodprovresultat som tyder på eventuell nedsatt leverfunktion än patienter som fick placebo (14 % vs 3 %). I de flesta fallen utgjorde dessa resultat inte en allvarlig säkerhetsrisk. Hos de flesta patienterna återgick blodprovresultaten till normal nivå utan permanent leverskada.	Leverzymer och bilirubin ska utvärderas innan behandlingen inleds och uppföljas regelbundet under behandlingen med Ofev. Om relevanta höjningar mäts, ska dosminskning, avbrytande av behandlingen och/eller permanent avslutande av behandlingen med Ofev övervägas. Rekommenderade dosminskningar för Ofev finns i produktresumén.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Blodproppar i venerna (venös tromboembolism)	Blodproppar i vener har rapporterats som en biverkning av läkemedel som blockerar receptorer för vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (VEGFR) när de har använts för behandling av cancerpatienter. Ofev blockerar också VEGFR, och därför kan risken för blodproppar i vener inte uteslutas. I huvudstudierna med Ofev fick 1,2 % av patienterna som tog placebo och 1,2 % av patienterna i Ofev-gruppen blodproppar i vener.

Risk	Vad är känt
Blodproppar i artärerna (arteriell tromboembolism)	I de två huvudstudierna med Ofev fick 0,7 % av patienterna som tog placebo och 2,5 % av patienterna i Ofev-gruppen blodproppar i artärer. Fler patienter i Ofev-gruppen än i placebogrupperna fick blodproppar i artärer, men det relativt låga totala antalet rapporterade händelser gör det svårt att säkert säga att intag av Ofev ökade risken för blodproppar i artärer.
Blödning	Läkemedel som blockerar VEGFR kan stå i samband med en ökad risk för blödning, och därför kan denna risk inte uteslutas för Ofev. I de två huvudstudierna fick fler patienter, som behandlades med Ofev, blödning jämfört med patienter som fick placebo (10 % vs. 8 %). Eftersom skillnaden är liten är det dock inte möjligt att med säkerhet säga huruvida intag av Ofev ökade risken för blödningshändelser. De flesta patienter som upplevde blödning hade näsblödning och/eller blåmärken.
Perforation (hål) i vissa organ i magtarmkanalen (t.ex. magsäcken) (gastrointestinal perforation)	Perforation i magtarmkanalen kan vara en biverkning av läkemedel som förebygger eller minskar bildningen av nya blodkärl (angiogenes). Eftersom Ofev också tros minska angiogenes, kan risken för perforation inte uteslutas. I de två huvudstudierna med Ofev fick 2 patienter perforation i magtarmkanalen. Det är dock inte möjligt att med säkerhet säga huruvida intag av Ofev ökar risken för perforation i magtarmkanalen. Behandling med Ofev ska avslutas permanent hos patienter som utvecklar perforation i magtarmkanalen.
Leversvikt	Händelser i samband med leversvikt har konstaterats i studier med Ofev. I huvudstudierna upplevde 10 patienter händelser i samband med leversvikt, fibros eller cirros (ärr på levern) och andra sjukdomar som beror på leverskada jämfört med 1 patient som tog placebo. Tre av de 10 fallen ansågs vara allvarliga och 5 patienter ansågs ha återhämtat sig. Leverfunktionstester ska genomföras innan behandling med Ofev inleds och regelbundet därefter. Om förhöjda levervärden förknippas med kliniska tecken eller symtom på leverskada, t.ex. gulst (gulsfärgning av huden och ögonen), ska behandlingen med Ofev avbrytas.
Utvecklingsstörningar (teratogenicitet)	Ofev har inte studerats hos gravida kvinnor. Egenskaperna av Ofev tyder på att behandlingen kan orsaka skadliga effekter på embryot/fostret, vilket bekräftades i en icke-klinisk studie. Därför ska kvinnor inte behandlas med Ofev under graviditet och ska använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och i minst 3 månader efter den sista dosen Ofev.
Hjärtsvikt	Vissa läkemedel som hör till samma klass som Ofev kan orsaka hjärtproblem såsom hjärtsvikt eller kongestiv hjärtsvikt (hjärtsjukdom där hjärtat inte klarar av att pumpa runt tillräckligt blod i kroppen). Mycket få patienter i det kliniska studieprogrammet med Ofev upplevde hjärtsvikt, och det förekom inga betydelsefulla skillnader mellan patienter som behandlades med Ofev och patienter som fick placebo.
Förändring i hjärtats elektriska aktivitet (QT-förlängning)	QT-förlängning har setts med vissa läkemedel som hör till samma grupp som Ofev. Det finns dock inga bevis på att behandling med Ofev ökar risken för QT-förlängning på basis av kliniska och icke-kliniska studier.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Behandling av patienter med nedsatt leverfunktion (leversvikt)	Patienter med nedsatt leverfunktion (d.v.s. ASAT, ALAT och/eller bilirubin över 1,5 gånger det övre gränsvärdet) uteslöts ur de kliniska studierna med Ofev. Det finns inte tillräckligt med data för att fullständigt bedöma huruvida behandling med Ofev utgör en risk för patienter med nedsatt leverfunktion. Data från erfarenhet efter introduktionen på marknaden kommer att ge mera information om detta.
Behandling av svarta patienter	Personer med någon specifik etnisk bakgrund uteslöts inte från de kliniska studierna med Ofev vid behandling av idiopatisk lungfibros. Andelen svarta patienter i de två huvudstudierna var dock låg (2 patienter, båda i Ofev-gruppen). Det fanns inga bevis på att Ofev skulle vara mindre effektivt eller mindre säkert hos svarta patienter än hos patienter med någon annan etnisk bakgrund. Mera data från erfarenhet efter introduktionen på marknaden behövs dock för att bekräfta detta.
Behandling av patienter med läkande sår	På grund av sin verkningsmekanism kan Ofev fördröja sårsläkning. I de två huvudstudierna med Ofev identifierades sårsläkning inte som en säkerhetsrisk. Ytterligare data från erfarenhet efter introduktionen på marknaden behövs dock för att helt kunna utesluta denna säkerhetsrisk.
Behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion (svår njursvikt eller terminal njursjukdom)	Endast 1 patient i de två huvudstudierna med Ofev hade svårt nedsatt njurfunktion (svår njursvikt). Det finns inte tillräckligt med data för att fullständigt bedöma huruvida behandling med Ofev utgör en risk för patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Insamling av mera data från erfarenhet efter introduktionen på marknaden kommer att ge mera information om detta.
Behandling av patienter som får högsta dosen av läkemedel mot blodproppar (antikoagulanter)	På grund av sin verkningsmekanism kan Ofev öka risken för blödning. Som en försiktighetsåtgärd fick patienter som deltog i de två huvudstudierna med Ofev inte ta några läkemedel mot blodproppar. Därför finns det ingen information om behandling av dessa patienter med Ofev. Insamling av mera data från erfarenhet efter introduktionen på marknaden kommer att ge mera information om detta.
Samverkan mellan Ofev och hormonella preventivmedel	Samverkningar mellan Ofev och hormonella preventivmedel har inte undersökts men sannolikheten anses vara liten. Som försiktighetsåtgärd ska barriärmetoder (t.ex. kondom) användas som andra preventivmedel för att undvika graviditet.
Användning av Ofev tillsammans med pirfenidon (samtidig behandling)	Data om samtidig behandling med Ofev och pirfenidon (ett annat läkemedel mot idiopatisk lungfibros) är begränsade. Hos 13 japanska patienter som tog både Ofev och pirfenidon påverkades upptaget av pirfenidon inte, men upptaget av Ofev tenderade att minska. Inga meningsfulla slutsatser kan dock dras, eftersom studien omfattade endast ett litet antal patienter som tog båda läkemedlen endast under en kort tid.
Behandling av	Det finns inga data om huruvida ammade spädbarn kan exponeras för Ofev

Risk	Vad är känt
ammande kvinnor	via bröstmjölken. Prekliniska studier visade att små mängder Ofev utsöndrades i mjölken hos råttor. Därför kan en risk inte uteslutas. Mammor ska sluta amma om de tar Ofev.

Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln hör till läkemedlets produktinformation. Produktinformationen för Ofev finns på Fimeas internetsidor www.fimea.fi.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förpackning över studier i utvecklingsplanen efter godkännande för försäljning

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutresultat
Studie 1199.200 – nintedanib hos frivilliga med leversvikt	Att utvärdera farmakokinetiken (hur kroppen hanterar nintedanib) och säkerheten av behandling med nintedanib hos patienter med leversvikt	Information som fattas – behandling av patienter med leversvikt	Planerad	Maj 2016 (första patienten i november 2014)
Studie 1199.229 – öppen studie av samverkningar mellan nintedanib och pirfenidon hos patienter med idiopatisk lungfibros	Att utvärdera farmakokinetiken av nintedanib och pirfenidon hos patienter med idiopatisk lungfibros	Information som fattas – samtidig behandling (samverkningar) med pirfenidon	Planerad	Fjärde kvartalet 2016

Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant.

Denna sammanfattning godkändes senast 12/2014.